

3/5/1

DIALOG(R) File 351: Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004002907

WPI Acc No: 1984-148449/198424

XRAM Acc No: C86-040213

XRPX Acc No: N84-159866

**Hydrazine-carboxylic-acid derivs. - obtd. by condensing  
amino-carboxylic-acid with oxaziridine**

Patent Assignee: VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN (DRED )

Inventor: ALBERT F M; ANDREASE S; LOHMANN D; SCHMITZ E; SCHRAMM S

Number of Countries: 003 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
HU 31094	T	19840428	HU 8224233	A	19820809	198424 B
JP 60011448	A	19850121	JP 83144524	A	19830809	198509
DD 230865	A	19851211				198615
DD 230865	B	19870520				198740

Priority Applications (No Type Date): DD 242337 A 19820809

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
HU 31094	T		15		

Abstract (Basic): HU 31094 T

Hydrazine-carboxylic acid derivs. of formula (I) are prepd. by reacting amino-carboxylic-acid derivs. of formula (II) in a solvent or solvent mixt. with an oxaziridine deriv. of formula (III) in the temp. range -20 deg.C to +200 deg.C. R1, R2, R3 and R4 of formula (I) are the same as R7, R8, R9, and R10 in formula (II) e.g. hydrogen, straight or branched opt. substd. alkyl gps. with 1-8 carbons, aryl or aralkyl gps., e.g. opt. phenyl or benzyl gps. substd. with hydroxyl, alkoxy, acyloxy- or alkylidene-dioxy gps. R5 in formula (I) is the same as R5 in formula (II), e.g. -CN, -CONH2 or COOR6, R6 stands for hydrogen, an alkali or alkaline earth metal, a straight or branched opt. substd. alkyl gp. with 1-18 carbons, or opt. a substd. aryl or aralkyl gp., R12 and R13 means hydrogen, straight or branched opt. substd. alkyl gps. or together a ring-structure. n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

The prepn. method is generally applicable as it uses simple and safe technology. Unwanted side reactions can be avoided by the proper choice of reaction conditions.

HU 31094 A

Hydrazine-carboxylic acid derivs. of formula (I) are prepd. by reacting amino-carboxylic-acid derivs. of formula (II) in a solvent or solvent mixt. with an oxaziridine deriv. of formula (III) in the temp. range -20 deg.C to +200 deg.C. R1, R2, R3 and R4 of formula (I) are the same as R7, R8, R9, and R10 in formula (II) e.g. hydrogen, straight or branched opt. substd. alkyl gps. with 1-8 carbons, aryl or aralkyl gps., e.g. opt. phenyl or benzyl gps. substd. with hydroxyl, alkoxy, acyloxy- or alkylidene-dioxy gps. R5 in formula (I) is the same as R5 in formula (II), e.g. -CN, -CONH2 or COOR6, R6 stands for hydrogen, an alkali or alkaline earth metal, a straight or branched opt. substd. alkyl gp. with 1-18 carbons, or opt. a substd. aryl or aralkyl gp., R12 and R13 means hydrogen, straight or branched opt. substd. alkyl gps. or together a ring-structure. n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

The prepn. method is generally applicable as it uses simple and safe technology. Unwanted side reactions can be avoided by the proper choice of reaction conditions.

Title Terms: HYDRAZINE; CARBOXYLIC; ACID; DERIVATIVE; OBTAIN; CONDENSATION; AMINO; CARBOXYLIC; ACID; OXAZIRIDINE

Derwent Class: B05; X25

International Patent Class (Additional): B01J-031/02; C07C-101/04; C07C-103/83; C07C-109/02; C07C-121/43

File Segment: CPI; EPI

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60—11448

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)1月21日

C 07 C 109/02

8318—4H

発明の数 1

109/04

8318—4H

審査請求 未請求

121/82

7451—4H

// B 01 J 31/02

1 0 2

7059—4G

(全 9 頁)

⑭ アミノカルボン酸誘導体のN-アミノ化によるヒドラジノカルボン酸誘導体の製造法

・フアザネンシユトラセ33

⑯ 発明者

ジークフリート・シユラム

⑰ 特 願 昭58—144524

ドイツ民主共和国1157ベルリン

⑱ 出 願 昭58(1983)8月9日

・ヘンテグシユトラセ24ア

優先権主張 ⑲ 1982年8月9日 ⑳ 東ドイツ

⑳ 出 願 人

フオルクスアイゲネルベトリ

(DD) ㉑ WPC 07 C / 242333 - 7

プ, アルツナイミツテルベル

㉒ 発明者 エルンスト・シユミット

ク, ドレスデン

ドイツ民主共和国1199ベルリ

ドイツ民主共和国8122ラーデボ

ン-アドレルスホフ・フオルク

イル1ビルヘルム-ピーク-シ

スボールシユトラセ115

ユトラセ35

㉓ 発明者 ジークフリート・アンドレー

㉔ 代理人

弁理士 猪股清

外3名

ドイツ民主共和国1183ベルリン

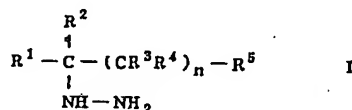
最終頁に続く

明 細 書

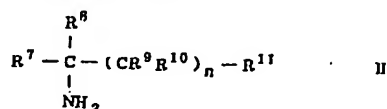
1. 発明の名称 アミノカルボン酸誘導体のN-アミノ化によるヒドラジノカルボン酸誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

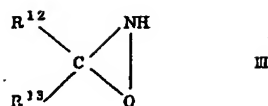
1. 下記一般式 I のヒドラジノカルボン酸誘導体を製造するにあつて、下記一般式 II のアミノ酸誘導体を、下記一般式 III のオキサジリジンと、一種類の溶媒中または溶媒混合物中で -20℃ ~ +200℃ の温度で反応させ、得られた反応混合物から、水性無機酸をもつて目的生成物 I を溶解した塩として得、次に水と残留無機酸を除去することによりまた(あるいは)特定の pH 領域に調整することにより、必要に応じて他の溶媒中で、おおむね結晶状物質として、分離することを特徴とする、ヒドラジノカルボン酸誘導体を製造する方法。



{ 式中、 $R^1$  乃至  $R^4$  は H、アルキル ( $C_1$  乃至  $C_8$  の、分枝もしくは非分枝の場合により置換されたもの)、アリールまたはアルアルキル (場合により置換されたもの) であり、 $n$  は 0 (α-ヒドラジノカルボン酸誘導体)、1 乃至 6 であり、 $R^5$  は  $COOR^6$ 、CN、または  $CONH_2$  であり、 $R^6$  は H、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属、アルキル ( $C_1$  乃至  $C_{18}$  の、分枝もしくは非分枝の場合によつて置換されたもの)、アリールまたはアルアルキル (場合によつては置換されたもの) である。 }



{ 式中、 $R^7$  乃至  $R^{10}$  あるいは  $R^{11}$  は、 $R^1$  乃至  $R^4$  あるいは  $R^5$  について上述された意義を有するが、これらと必ずしも同一である必要はない。 }



{式中、 $R^{12}$ と $R^{13}$ はH、またはアルキル( $C_1$ 乃至 $C_{18}$ の、分枝もしくは非分枝の、場合によつては置換されたものまたは共通環となるもの)である。}

2.  $R^7$ が3,4-ジヒドロキシベンジルであつて $R^8$ 乃至 $R^{10}$ および $R^{11}$ が $R^2$ 乃至 $R^4$ および $R^5$ に対する前記の定義を有するアミノ酸誘導体IIから化合物Iを製造する際に、この反応を、二相溶媒中においてオルトホウ酸またはホウ酸化合物の存在において、必要に応じて適当な相転移触媒を添加して行なう、特許請求の範囲第1項記載の方法。
3. 化合物Iを抽出工程によつて溶解した塩として得、その際に抽出剤としてハロゲン化水素酸を導入する、特許請求の範囲第1項または第2項記載の方法。

記載の方法。

9.  $\alpha$ -アミノカルボン酸エステルII( $n=0$ 、 $R^{11}=COOR^6$ 、 $R^6 \neq H$ 、金属)が、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸エステルI( $R^1$ 乃至 $R^5$ はそれぞれ $R^7$ 乃至 $R^{11}$ と同一である)に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第3項および第5項乃至第8項のいずれか1項記載の方法。
10. L-2-アミノ-2-(3,4-二置換ベンジル)プロピオン酸メチルエステルII( $R^7=3$ 、4-ジメトキシベンジルまたは3,4-ジヒドロキシベンジル、 $R^8=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^{11}=COOMe$ )を、L-2-ヒドロキシ-2-(3,4-二置換ベンジル)プロピオン酸メチルエステルI( $n=0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ は $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{11}$ と同様である)もしくはそのハロゲン化水素酸塩に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第3項および第5項乃至第9項のいずれか1項記載の方法。
11.  $\alpha$ -アミノカルボン酸エステルII( $n=0$ 、 $R^{11}=COOR^6$ 、 $R^6 \neq H$ )を、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸I( $n=0$ 、 $R^1$ 乃至 $R^5$ はそれぞれ必ず

4. 水性無機酸抽出物を、化合物Iの分離前に、20気圧までの圧力で、場合によつては保護ガスの下に、160℃までの温度におく、特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれか1項記載の方法。
5. オキサジリジンとして、3,3-ペンタメチレンオキサジリジンIII( $R^{12}$ および $R^{13}$ が $-(CH_2)_5-$ である)を装入する、特許請求の範囲第1項または第2項記載の方法。
6. アミノ酸誘導体II 1モルあたり0.8乃至2.0モルの3,3-ペンタメチレンオキサジリジンを装入する、特許請求の範囲第1項、第2項または第5項記載の方法。
7. IIとIIIの加熱のための溶媒として、トルエンまたは水とトルエンとの混合物を使用する、特許請求の範囲第1項、第2項、第5項または第6項記載の方法。
8. IIとIIIを、12時間まで溶媒の部分的蒸留または還流によつて加熱する、特許請求の範囲第1項、第2項、第5項乃至第7項のいずれか1項

しも $R^7$ 乃至 $R^{11}$ と同等ではない)に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第8項のいずれか1項記載の方法。

12. L-2-アミノ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸メチルエステルII( $R^7=3$ 、4-ジメトキシベンジル、 $R^8=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^{11}=COOMe$ )を、L-2-ヒドロキシ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸またはL-2-ヒドロキシ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸I( $R^1=3$ 、4-ジメトキシベンジル、3,4-ジヒドロキシベンジル、 $R^2=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^5=COOH$ )に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第8項および第11項のいずれか1項記載の方法。
13. L-2-アミノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸メチルエステルII( $R^7=3$ 、4-ジヒドロキシベンジル、 $R^8=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^{11}=COOMe$ )が、L-2-ヒドロキシ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)

-プロピオン酸 I ( $R^1=3, 4$ -ジヒドロキシベンジル、 $R^2=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^5=COOH$ ) に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第8項および第11項のいずれか1項記載の方法。

14. L-2-アミノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)-プロピオン酸 II またはそのナトリウム塩 ( $R^7=3, 4$ -ジヒドロキシベンジル、 $R^8=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^{11}=COOH$  または  $COONa$ ) が、L-2-ヒドラジノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸 I ( $R^1=3, 4$ -ジヒドロキシベンジル、 $R^2=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^5=COOH$ ) に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第8項および第11項のいずれか1項記載の方法。

15. L-2-アミノ-2-(3, 4-ジアセトキシ-または3, 4-イソプロピリデンジオキシベンジル)プロピオン酸メチルエステル II ( $R^7=3, 4$ -ジアセトキシベンジル、3, 4-イソプロピリデンジオキシベンジル、 $R^8=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^{11}=COOMe$ ) が、L-2-ヒドラ

ジノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸 I ( $R^1=3, 4$ -ジヒドロキシベンジル、 $R^2=Me$ 、 $n=0$ 、 $R^5=COOH$ ) に転化する、特許請求の範囲第1項乃至第8項および第11項のいずれか1項記載の方法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 発明の応用分野

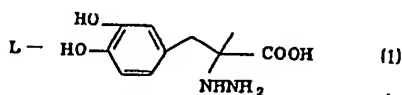
ヒドラジノカルボン酸およびその誘導体は、例えばペプチド類似体の合成用の中間生成物として、また生物学的活性化化合物として、重要である(1)(W. Knobloch 等、J. prakt. Chem., 36 (1967) 29)。例えば、L-2-ヒドラジノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸は、脳血液関門を超えることのない有効な L-DOPA-デカルボキシラーゼ阻害物質である。

#### 公知技術の特徴

技術的に入手可能なアミノ酸から光学活性ヒドラジノカルボン酸を製造する方法は、光学活性原料を用いるならば、費用のかかるラセミ体分離段

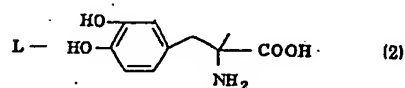
階を省略できるので、合成戦略的には全合成(例えば、ヒドラジンによるシュトレッカー合成、ヒドラジンによるハロゲンカルボン酸の置換)よりすぐれている。しかしこれまで記述されあるいは考慮された方法におけるこの様な利点は、費用のかかる操作または化学反応の選択性の不充分さの故に大きく減殺される。

代表的な例として、L-2-ヒドラジノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸 (1) の合成がある。



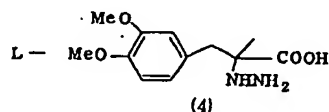
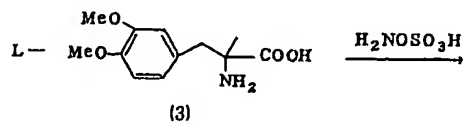
これについては非常によく研究されている(2)(S. Karady 等、J. Org. Chem. 36 (1971) 1946)、(3)(2)と同様、1949)、(4)(1970年12月16日付、DD-PS 88 091 および関連特許)。

N-アミノ化することのできる原料、L- $\alpha$ -メチル-DOPA (2) は、



世界的に使用されている抗高血圧剤であつて、数社からトン単位で製造されている。(2)のOが保護された前駆体または誘導体を含む次のような三工程について、前記の文献に詳細に記述されている。

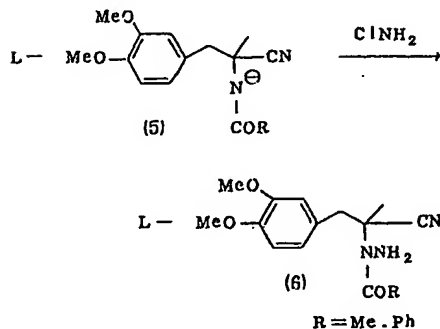
(a) ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸によるO, O'-ジメチル前駆体(3)の置換。



原料とヒドラジノ誘導体との混合物が得られ、この混合物は非常に困難な方法(クロマトグラフィー)によつてのみ分離される。この著者ら自身

の表現に従えば、"量産には使用しがたい方法"  
(3)を彼らは見捨てている。

(b) クロロアミンによる L- $\alpha$ -メチル-DOPA  
-前駆体のアニオン(5)の置換。



この工程は下記の欠点を有する。

- アニオン(5)の生成に費用がかかること(アシル保護基、DMSO中へのNaHの使用)。
- クロロアミンの取扱い。
- 長い反応時間(12時間に達する)。
- アミノ化生成物(6)の収率が低いこと。この場合、アミノ化が完全に成功せず、また原料を含有

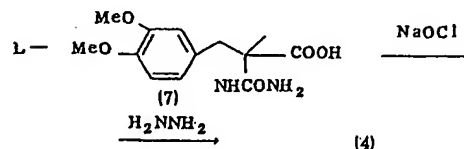
文献(4)および関連特許において収率の記載なしで開示された他の方法は、費用のかかる操作法(多数段階、長反応時間、高価な試薬、湿分禁制)およびしばしば危険を伴う操作法(中間段階として金属ナトリウム、クロロアミン、ホスゲン、N-ニトロソ化合物の使用)の故に、合理的な技術使用には不適である。

強塩基性第2脂肪族アミンと反応してN-N結合を形成する特定のオキサジリジンの能力が最近確認された(5)。(E. Schmitz など、J. prakt. Chem. 319 (1977) 195)。例えば、モルホリンは3, 3-ペンタメチレンオキサジリジンの作用で89%までN-アミノモルホリンに転化された。しかし、例えば芳香族アミンを用いた他の研究は、この反応の応用範囲が一般に予知できないことを示した(6)。(E. Schmitz など、Liebigs Ann. Chem. 725 (1969) 1)。アニリンによる置換の場合、フェニルヒドラジンの理論値の22%のみがベンゼンアルデヒドによって沈殿させられた。

従ってアミノ基に隣接しかつ1個の電子吸引不

しない製品を得るためにはクロマトグラフィ分離工程を実施しなければならないという文献(3)に述べられた見解を、本発明者による研究においても確認している。

(c) 次亜塩素酸塩溶液とヒドラジンとによるヒダントイン酸(7)の置換。



この方法も大きな欠点を呈する。

- 多数の技術手段。  
(35頁まで)、(2)→(4)。
- 低いアミル化全収率(3)→(4)(46%まで、それぞれ(3)、(4)の記述による)。これは、N-カルバモイル基の導入が定量的に成功しないからである。
- 最終生成物の分離がめんどろな事。これは(4)の有色分解生成物(3, 4-ジメトキシフェニルアセトンと縮合生成物)を抽出によつて除去しなければならないためである。

活性化基を有する $\alpha$ -アミノ酸誘導体、例えばエステルにおいては、保護されていない(また脱プロトン化されていない)アミノ基がオキサジリジンによる直接アミノ化に適しているとは期待されなかった。

遊離アミノ基を有するアミノ酸エステルの装入に関しては、アルキルヒドラジンの製造に好適な他のN-アミノ化反応を使用する例そのものが、これまで存在していない(4の特許請求の範囲参照)。しかも、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸によるアミノ酸とそのエステルの置換の可能性に関しては、この方法が大過剰量の原料アミノ酸を装入しなければならないために、光学活性 $\alpha$ -ヒドラジン酸を得るには"全く不経済"であるという見解が文献の中に主張されている(1)。

#### 発明の目的

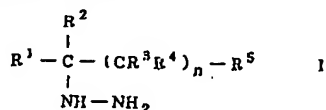
本発明の目的は、容易に入手可能なN-非保護アミノ酸誘導体のN-アミノ化のための新規な方法によつて合理的な操作規模でヒドラジノカルボン酸を製造し、その際に必要に応じて存在する不斉

中心を残存させることにある。

#### 発明の本質の説明

本発明の基本的課題は、反応条件に対応する選択をすることにより、また妨害副生物を防止することにより、公知の方法の欠陥を避ける様にした一般的に使用される技術的に簡単かつ確実なヒドラジノカルボン酸製造方法を開発することにある。

この目的は次の方法により達成される。すなわち、下記一般式 I のヒドラジノカルボン酸誘導体の製造方法であつて、



ここに、

$\text{R}^1$  乃至  $\text{R}^4$  は H、アルキル ( $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  の、分枝または非分枝の、場合により置換されたもの)、アリールまたはアルアルキル (例えば、フェニル、ベンジル、好ましくは 4 位または 3, 4 位において例えば水酸基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキル基、アルコキシアルキリデンオキシ基、

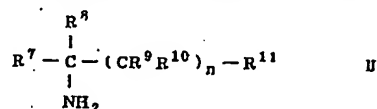
アルキリデンジオキシ基およびメチルチオメチル基によつて置換されたもの、並びに 2-エトキシ-2-メチル-ベンゾ-1, 3-ジオキソラン-5-アルキリデン) であり、

$n$  は 0 ( $\alpha$ -ヒドラジノカルボン酸誘導体)、または 1 乃至 6 であり、

$\text{R}^5$  は  $\text{COOR}^6$ 、CN、または  $\text{CONH}_2$  であり、

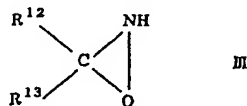
$\text{R}^6$  は H、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、アルキル ( $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_{18}$  の、分枝または非分枝の、場合によつて置換されたもの)、アリールまたはアルアルキル (場合によつては置換されたもの) である。

本発明によれば、下記一般式 II のアミノカルボン酸誘導体を、下記一般式 III のオキサリジンと、溶媒中または溶媒混合物中において、 $-20^\circ\text{C}$  乃至  $+200^\circ\text{C}$  の温度で反応させる方法である。



ここに、 $\text{R}^7$  乃至  $\text{R}^{10}$  と  $\text{R}^{11}$  は  $\text{R}^1$  乃至  $\text{R}^4$  と  $\text{R}^5$

について前述の意義を有するが、それぞれの官能基における処理態様に関しては、これらと同一である必要はない。



ここに、

$\text{R}^{12}$  と  $\text{R}^{13}$  は H、アルキル ( $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_{18}$  の、分枝または非分枝の、場合によつては置換されたもの、または共通環を形成するものである)

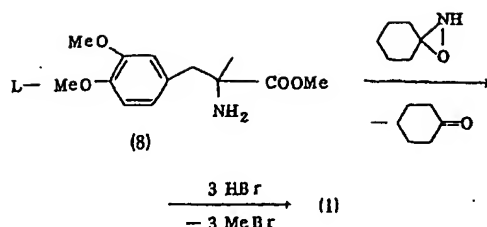
置換反応の時間は 12 時間までとするが、好ましくは 1 乃至 4 時間とする。

溶媒としては、好ましくは水混和性でない溶媒、例えばトルエン、クロロベンゼン、ジエチルエーテル、メチレンクロリドが好適である。その溶媒中で化合物 III は公知方法(5)による製造工程においてすでに溶解型で含有され、またそれから反応生成物 I が水性無機酸によつて、好ましくはハロゲン水素酸によつて塩として容易に抽出される。

反応条件が穏やかであるために、妨害副生物は生じない。反応生成物 I の中に取り込まれない化合物 III の部分、特に一般式  $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{CO}$  ( $\text{R}^{12}$  と  $\text{R}^{13}$  は式 III の場合と同様) を有する部分は有機相の中に残存し、溶媒と同様に蒸留によつて処理され、再び式 III の生成のために使用される。

沈殿物の処理に際しては、種々の変更態様が可能である。この場合、例えば  $20 \sim 160^\circ\text{C}$  の温度範囲での無機酸抽出物の加熱の適用条件、場合によつて  $0.001 \sim 20$  気圧の範囲の圧力の下に、また場合によつては保護ガスの下に、式 II の官能置換基  $\text{R}^7 \sim \text{R}^{11}$  の式 I の官能置換基  $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$  への転化が、例えば副反応として起る加水分解によつて生じうる。本発明の方法においては、一寸した技術工程によつて分子を非常に広範に変換することができる。

例えば、容易に入手可能なエステル化 L- $\alpha$ -メチル-DOPA-前駆体(8)から、少なくともつより簡単な技術操作をもつて、またすでに上述したヒドラジノカルボン酸(II)を高収率と高品質で製造することが始めて可能である。



(8)→(11)の全収率が60%以上にも達する。本発明の方法においては、上述の方法において生じた欠点が生われることなく、はるかに少ない補助物質と副生物が生じるにすぎない。

本発明の特に好ましい実施態様においては、低級アルキルエステルまたはアルカリ塩乃至はアルカリ土類金属塩の形のL-α-メチル-DOPAがヒドラジノカルボン酸(11)に転化される。その際に、IIIによる置換は、二相溶媒(例えばトルエンと水)の中で、オルトホウ酸またはフェノール性水酸基との一時的錯体形成に適したホウ酸誘導体(例、四ホウ酸ナトリウムまたはオルトホウ酸アルキルエステル)の存在において、また場合によつて相

残値にまで下降したとき、反応最終生成物が得られる。この反応では、110℃において、反応混合物の濃度に応じて、約1~4時間で十分である。冷却された混合物を6NのHClで抽出し、抽出物を合せて2時間後に90~95℃で減圧下に乾燥まで蒸発させる。残留物を95%アルコールの中に取り、ジエチルアミンを添加してpH値を調整することにより、最終生成物を結晶形で分離する。収率2.9g(55%)、融点246℃(分解)

#### 例2 L-N-アミノバリンメチルエステル(塩酸塩)

例1と同様にして、2NのHClで得られた反応混合物の水性抽出物を直ちに減圧で蒸発させるならば、5.2g(40ミリモル)のL-バリンメチルエステルが4.5g(62%)の目的生成物をシロップ状で生じる(酸性またはアルカリ性ケン化はL-N-アミノバリンを生じる)。

#### 例3 D,L-N-アミノフェニルグリシン

例1と同様にして、6.6g(40ミリモル)のD,L-フェニルグリシンメチルエステルは2.4

転移触媒(例えば第4アンモニウム塩)を添加して実施することが望ましい。

現在のところではN-アミノ化反応の詳細なメカニズムと応用範囲がまだ完全に解明されていない。それゆえ、本発明の方法に使用できる様な更に他の特殊なアミノ化合物または触媒効果が発見されると考えられる。

下記の例は、本発明の更に詳細な説明のためのものである。提示された化合物は、その詳細なデータが与えられていない限り、その特性とスペクトルに関して、他の方法によつて得られた製品と同等であつた。

#### 実施例

##### 例1 L-N-アミノバリン

5.2g(40ミリモル)のL-バリンメチルエステルを、50~55ミリモルの3,3-ペンタメチレンオキサジリジンを含有するトルエン溶液において、(5)によつて製造し、加熱する。混合物の酸化作用(ヨウ化カリウム/酢酸から単離されたヨウ素のチオ硫酸塩による滴定)が近似的に一定の

8(36%)の目的生成物を生じる。

融点 191~192℃(分解)

##### 例4 D,L-N-アミノ-3-フェニルアラニン

例1と同様にして、7.2g(40ミリモル)のD,L-3-フェニルアラニンメチルエステルが3.7g(51%)の目的生成物を生じる。

融点 193~194℃(分解)

##### 例5 L-2-ヒドラジノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸

例1と同様にして、9.6g(40ミリモル)のL-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アラニンメチルエステルが6.5g(67%)の目的生成物を生じる。

##### 例6 L-2-ヒドラジノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸

全体として100mlの45% HBrを用いて得られた反応混合物抽出物を100℃で2時間加熱し、または6N HClで得られた抽出物を圧力下で2時間加熱したのちに、3.5g(41%)の目的生成物が得



られる。

例7 L-2-ヒドラジノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル(塩酸塩)

例2と同様にして、9.6g(40ミリモル)のL-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アラニンメチルエステルが7.9g(68%)の結晶目的生成物を生じる(酸性またはアルカリ性ケン化はL-2-ヒドラジノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸を生じ、45% HBrによる加熱はL-2-ヒドラジノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸を生じる)。

例8 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸

例1と同様にして、10.3g(40ミリモル)のL-2-(3,4-ジメトキシベンジル)アラニンメチルエステルは8.4g(77%)の目的生成物を一水和物として生じる。

融点 179~181℃(分解)

$[\alpha]_{546}^{20} = -10^{\circ} (C=1, H_2O)$

融点 206~207℃(アルコール/エーテルによる値、  
つて浸漬または再沈殿した後、分解)

$[\alpha]_{546}^{20} = -7^{\circ} (C=1, MeOH)$

D, L-化合物の融点 189~190℃(分解)  
(酸性またはアルカリ性ケン化は理論値の85%のL-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸を生じる。45% HBrと共に加熱すれば、理論値の80%のL-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸を生じる)。

例11 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸メチルエステル(塩酸塩)

トルエン中の10.3g(40ミリモル)のL-2-(3,4-ジメトキシベンジル)アラニンメチルエステルと54ミリモルの3,3-ペンタメチレンオキサジリジンとの混合物から、約80%の溶媒を蒸留させる。残留溶媒と副生物として生成されるシクロヘキサノンとを、30mlの2N HClの添加のち、水蒸気によつて吹き除く。残留物から、

(45% HBrと共に加熱すれば、理論値の80%のL-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸を生じる)

例9 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸

例8と同様にして、45% HBrをもつて得られた反応混合物抽出物を2時間加熱し、または6NのHClをもつて得られた抽出物を加圧下で2時間加熱したのち、6.1g(62%)の目的生成物を一水和物として得る。

融点 196~198℃  $[\alpha]_{546}^{20} = -18^{\circ} (C=1, MeOH)$

保護ガスの下にメタノールと水から再結晶させたのち、融点は203~206℃に達する(分解)。

例10 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸メチルエステル(塩酸塩)

例2と同様にして、10.3g(40ミリモル)のL-2-(3,4-ジメトキシベンジル)アラニンメチルエステルが10.4g(85%)の目的生成物を生じる。

すでに冷却によつて目的生成物の一部が得られ、乾燥するまで減圧で蒸発させると、アルコール/エーテルによつて浸漬または再沈殿させたのち、全収率9.9g(81%)の目的生成物を生じる。

例12 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸

例11と同様に、残留溶媒を25mlの12N HClの添加しそののち、水蒸気をもつて吹き除き、更に1.5時間、95℃で加熱する。目的生成物が、例1に記載の様に、エタノールから分離される。一水和物としての収率 8.2g(75%)。

融点 179~180℃(分解)

例13 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸


12.4g(40ミリモル)のL-2-アミノ-2-(3,4-ジアセトキシベンジル)プロピオン酸メチルエステル(J. Amer. Chem. Soc. 79(1957) 4360, H. J. Harwoodなどの方法と同様にして製造)は、前述の例と同様にして13.5g(36%)の目的生成物を一水和物として生じる。

融点 198~200℃(分解)

例14 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジイソプロピリデンジオキシベンジル)プロピオン酸

10.6g(40ミリモル)のL-2-アミノ-2-(3,4-ジイソプロピリデンジオキシベンジル)プロピオン酸メチルエステルは例2と同様に、水溶液のアルカリケン化および慎重な中和のち、5.5g(58%)の目的生成物を白色結晶物質として生じる。

融点 197~198℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO(-d<sub>6</sub>/HMDS)) Me 1.05(s, 3H), CH<sub>2</sub> 2.77(s, 2H), Me<sub>2</sub>C  1.54(s, 6H), 芳香族プロトン 6.5~6.8(m, 3H), D<sub>2</sub>O交換可能プロトン 5.5~5.6(bs, 4H), MS(70eV)=M=266, メインピーク、163/164および103(ベンジル分裂のフラグメント)、85(4-メチル-1,2-ジオキサシノンのフラグメント)。

間、強力に攪拌し、冷却のちに相分離を実施する。有機相を100mlの6N HClによつて抽出し、抽出物を合せて保護ガスのもとに2時間、95℃で加熱する。

減圧下蒸発によつて得られた残留物を95%エタノールをもつて処理し、pH値を6~6.5に調整することにより、この溶液から目的生成物をジエチルアミンと共に結晶一水和物の形で分離する。

収率 5.2g(48%)、もしくは置換された原料に対して計算して78.2%

融点 192~194℃(分解)

小量の重亜硫酸ナトリウムを包含する水から粗生成物を再晶出させると、融点 203~205℃(分解)の、より純粋な留分を生じる。

例17 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸

11.8g(40ミリモル)のL-2-アミノ-2-メチル-3-(2-エトキシ-2-メチル-ベンゾ-1,3-ジオキサラン-5)プロピオン酸メチルエステル

例15 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸

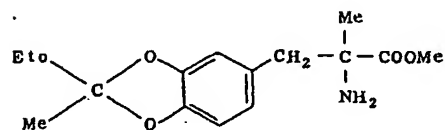
10.6g(40ミリモル)のL-2-アミノ-2-(3,4-ジイソプロピリデンジオキシベンジル)プロピオン酸メチルエステルは例1と同様にして、6.7g(69%)の目的生成物を一水和物として生じる。

融点 198~200℃(分解)

例16 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸

10g(44ミリモル)のL-2-アミノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸メチルエステルを弱加熱のもとに、55ml蒸留水中のテトラホウ酸ナトリウム十水和物(ホウ砂)18gの懸濁液に対して加え、アミノ酸エステルが溶解するまで攪拌する。

この混合物を80ミリモルの2,2-ペンタメチレンオキサジリジンのトルエン溶液と共に、不活性雰囲気のもとに70℃で1時間、次に85℃で2時



(Ber. Dtsch. Chem. Ges. 99(1966), 2625 H. GrossおよびI. Rneheの方法によつて、L-2-メチル-DOPA-メチルエステルおよびトリエチルオルト酢酸から製造された化合物)は、例1と同様にして、4.1g(42%)の目的生成物を一水和物として生じる。融点 198~200℃

例18 L-2-ヒドラジノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸

10g(42ミリモル)のL-2-アミノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸・1.5H<sub>2</sub>Oを、50ml蒸留水中のテトラホウ酸ナトリウム十水和物17gの懸濁液に対して加え、攪拌し窒素を導入しながら、30分間、澄明な溶液となるまで約40℃に加熱する。

10mlの4N水酸化ナトリウム溶液と0.2gのト

リエチルベンジルアンモニウムクロリド(TEBA)を添加したのち、混合物を不活性雰囲気のもとに、84ミリモルの2, 2-ペンタメチレンオキサジリジンのトルエン溶液と共に、70℃で1時間、および85℃で3時間、強く攪拌する。

冷却ののち、相分離を実施し、有機相を30mlの6N塩酸で抽出する。塩酸抽出物を反応混合物のアルカリ性水性相に加え、全体を減圧のもとに乾燥するまで蒸発させる。

残留物を冷却下80mlの無水エタノールをもつて浸漬し、0.5mlの蒸留水の添加ののち、このアルコール溶液から目的生成物をジエチルアミンと共に、pH値を6.5に調整することにより、結晶-水和物の形で分離する。

収率 6.1g(59%)、融点 192~194℃(分解)

例19 L-2-ヒドラジノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)プロピオン酸

10g(0.44ミリモル)のL-2-アミノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)-プロピオン

酸メチルエステルを、90mlの蒸留水中の2.9gのオルトホウ酸溶液に対して加え、アミノ酸誘導体が溶解するまで弱加熱のもとに攪拌する。

次に、55ミリモルの2, 2-ペンタメチレンオキサジリジンのトルエン溶液を加え、この混合物を4時間、80~85℃で強く攪拌する。

冷却ののちに相分離を実施し、100mlの6N HClをもつて有機相を抽出した。

塩酸抽出物を合せたものを保護ガスのもとに2時間、95℃で加熱し、減圧のもとに乾燥するまで蒸発させる。この様にして得られた残留物を95%エタノールで処理し、pH値を6.4に調整することにより、この溶液から目的生成物がジエチルアミンと共に結晶-水和物の形で分離される。

収率 6.7g(62%)

融点 192~194℃(分解)

出願人代理人 猪 股 清

## 第1頁の続き

⑦発明者 フランク・ミヒヤエル・アルベルト

ドイツ民主共和国9590ツピカウ  
・ヨハネス・エル・ベツヒヤ  
・シュトラーク16

⑧発明者 データー・ローマン

ドイツ民主共和国9590ツピカウ  
・ブルーメンベーク32